

急性肺损伤肺中性粒细胞活性的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(10): 731-736.

[14] 陈 鹏, 丁志杰. 熊果酸对全脑缺血再灌注模型大鼠的保护作用[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(7): 629-632.

[15] 李 梅, 孟庆慧, 蔡巧英, 等. 乙酰葛根素对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 BV-2 小鼠小胶质细胞株 caspase-8 和 caspase-3 表达的影响[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(10): 1369-1373.

[16] 王 成, 李 霞, 刘 振, 等. 金丝桃苷对高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤的影响及其机制研究[J]. 四川大学学报 (医学版), 2018, 49(4): 518-523.

[17] Zhong Y, Yu C, Qin W. LncRNA SNHG14 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through regulating miR-136-5p /ROCK1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26(7-8): 234-247.

[18] Qi X, Shao M, Sun H, *et al.* Long non-coding RNA SNHG14 promotes microglia activation by regulating miR-145-5p/PLA2G4A in cerebral infarction[J]. *Neuroscience*, 2017, 348(5): 98-106.

[19] Hawley Z C E, Campos-Melo D, Strong M J. miR-105 and miR-9 regulate the mRNA stability of neuronal intermediate filaments. Implications for the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *Brain Res*, 2019, 1706(1): 93-100.

[20] Zhao Y, Zhang J, Yang H, *et al.* Memory retrieval in addiction: a role for miR-105-mediated regulation of D1 receptors in mPFC neurons projecting to the basolateral amygdala[J]. *BMC Biol*, 2017, 15(1): 128-138.

基于网络药理学探讨艾迪注射液抗肿瘤定位及分子机制分析

段灿灿¹, 何天目², 陈 宽², 马逸飞², 张建永^{2*}

(1. 遵义医科大学基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563009)

摘要: **目的** 基于网络药理学分析艾迪注射液抗肿瘤部位的定位及分子机制。**方法** 检索 TC MSP 数据库获取艾迪注射液四味中药的化学成分, 以“里宾斯基五原则”为依据, 进一步筛选活性化合物。采用 Swiss Target Prediction 预测作用靶点, CTD 数据库查询对应的不同部位肿瘤疾病并进行分类。利用 Cytoscape 软件与 OmicShare 平台构建“化合物-靶点”“化合物-靶点-疾病”网络。最后通过生物学信息注释 (DAVID) 对靶点进行信号通路分析。**结果** 本研究共筛选到艾迪注射液中活性化合物 294 个, 可作用靶点 265 个, 疾病主要定位在消化系统肿瘤 (原发性肝癌) 及泌尿系统肿瘤 (前列腺癌) 上, 作用通路主要富集在类固醇激素生物合成、药物代谢、视黄醇代谢及癌症通路等。**结论** 本研究揭示了艾迪注射液的抗肿瘤定位, 及多靶点、多途径的作用规律, 可为其临床应用及深入开展其分子机制研究提供新的思路。

关键词: 艾迪注射液; 肿瘤定位; 网络药理学; 分子机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)05-1345-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.05.047

《柳叶刀》杂志发布的近年来癌症生存趋势监测数据显示全球癌症 5 年生存率总体呈上升趋势, 其中肝癌、胰腺癌等恶性肿瘤生存率仍然较低^[1]。肿瘤治疗手段当下仍以放疗、化疗等为主, 但易引起严重的不良反应。因此继续寻找新型抗癌药物进行有效补充具有重要意义, 中药复方在我国应用历史悠久, 具有多成分多靶点的特点, 其不但可直接杀伤肿瘤, 还可提高机体免疫力, 此外还具有不

良反应小、无严重副作用等优点, 在改善患者生命质量等诸多方面具有较大优势^[2], 因此从中药复方中研发抗肿瘤药物是一个有效途径。

艾迪注射液是抗肿瘤常用中药注射液, 其由斑蝥为君药, 佐以人参、黄芪、刺五加组成。具有清热解毒、消瘀散结之功效, 临床常用于原发性肝癌、肺癌、肠癌、鼻咽癌、泌尿系统肿瘤、恶性淋巴瘤和妇科恶性肿瘤等多种肿

收稿日期: 2019/10/22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81760746); 国家自然科学基金青年项目 (81803838); 贵州省教育厅科技拔尖人才支持项目 (黔教合 KY 字 [2017] 078); 贵州省科技厅联合基金 (黔科合 LH [2015] 7032); 贵州省国内一流学科建设 (药学) (YLXKJS-YS-05)

作者简介: 段灿灿 (1983—), 女, 硕士, 讲师, 从事中药复方作用机理研究。E-mail: duancancan2008@126.com

*** 通信作者:** 张建永 (1983—), 男, 博士, 副教授, 从事中药系统生物学研究。E-mail: zhangjianyong2006@126.com

瘤的治疗^[3-4]。有研究统计了住院患者使用艾迪注射液主要用于治疗肺癌（45.2%）、肝癌（20.1%）、结直肠癌（18.8%）、胃癌（6.4%）等部位肿瘤^[4]。有研究发现艾迪注射液主要用于治疗肺癌（23.2%）、结肠癌，食管癌次之^[5]。然而以上应用多以当下及地区的肿瘤的发生率有关，艾迪注射液在临床各系统肿瘤治疗部位上哪种更优，尚缺乏更有力的证据，因此进一步明确艾迪注射液抗肿瘤部位具有重要意义，在此基础上，开展机制研究将更有实用价值。艾迪注射液抗肿瘤作用机制主要集中在诱导细胞凋亡、阻止细胞上皮-间质转化、自噬等途径有关^[6-9]，其深入机制有待进一步研究。

网络药理学是基于“药物-靶点-疾病”相互作用网络关系，通过分析基因、蛋白、疾病、药物等网络库的关联，利用专业算法及网络分析软件，从系统上整体揭示“疾病-靶点”“靶点-药物”“药物-疾病”互作的奥秘，从网络的多维层面观察药物对疾病的干预与影响，揭示复杂药物协同作用于人体的奥秘，从而为找出高效、低毒、多靶点的新药提供参考^[10]。采用网络药理学研究发现金龙胶囊对恶性胶质细胞瘤、星形细胞瘤等部位肿瘤密切相关^[11]。也有研究采用网络药理学探讨肝复乐治疗肝细胞癌的物质基础，确定了与 8 个肝癌相关作用靶点的 69 种潜在抗癌成分^[12]。还有研究采用网络药理学探讨复方苦参注射液抗肝癌细胞的作用机制与 MMP2、MYC、CASP3 及 REG1A 等靶点有关^[13]。

综上，本研究拟采用网络药理学探讨艾迪注射液抗肿瘤部位及分子机制分析，以期提高艾迪注射液抗肿瘤临床效应，扩大其临床应用。

1 方法

1.1 艾迪注射液中活性化合物筛选 艾迪注射液是由斑蝥、人参、黄芪、刺五加等制备而成的纯中药制剂。本研究通过 TCMSP 数据库及国内外相关文献检索，获取艾迪注射液中四味中药的化合物。采用“里宾斯基类药规则”（药物分子量≤500、计算脂水分配系数≤5、氢键受体数≤10、氢键供体数≤5）以及里宾斯基规则的扩充规则（分子内可旋转键数目≤8 或者分子中环数≤4、化合物极性分子表面积≤120Å²），筛选活性化合物，其中“里宾斯基类药规则”需要同时满足 3 个条件，或加上补充原则，则需要同时满足 4 个条件，作为活性化合物筛选的标准。同时如果化合物不符合上述条件，但是药味组成的代表性成分，且有活性报道，也被收录。

1.2 靶点预测及网络构建 采用 ChemDraw12.0 绘制活性化合物的结构，并将结构信息导入到 OpenBabel 2.3.2 软件中，转换为相应的“SMILES”号，采用 Swiss Target Prediction（www.swisstargetprediction.ch/）预测作用靶点，筛选物种为“人”的靶点，同时选择 Top15，阈值 P-value<0.05 的对应靶点，进一步采用 Cytoscape3.7.0 软件构建艾迪注射液“化合物-靶点”网络。

1.3 化合物-靶点-疾病互作网络 将“1.2”项得到的靶

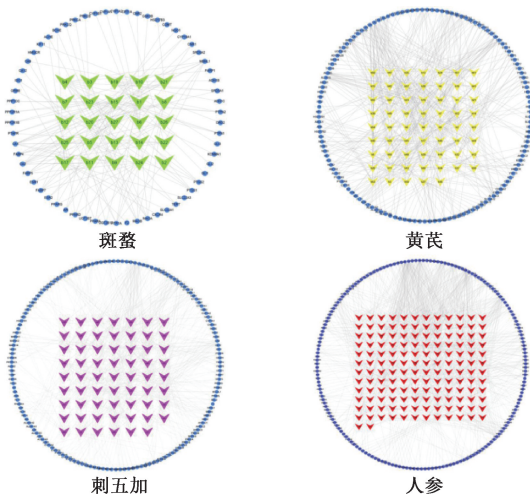
点导入 CTD 数据库（<http://ctdbase.org/tools/batchQuery.go>）进行肿瘤相关疾病的分析，筛选出与肿瘤相关疾病所对应的靶点并进行疾病分类。采用 Cytoscape 3.7.0 软件，构建“化合物-靶点-疾病”互作网络，进一步分析肿瘤定位。

1.4 靶点基因功能及通路分析 本研究采用在线分析数据库 DAVID（<https://david.ncifcrf.gov>）对作用靶点进行 GO 基因功能分析及 KEGG 通路富集分析，设定阈值 P-value<0.05，获取靶点参与的主要信号通路。并通过 OmicShare 在线分析平台对富集分析结果进行可视化，解析艾迪注射液抗肿瘤的主要信号通路，揭示其作用的分子机制。

2 结果

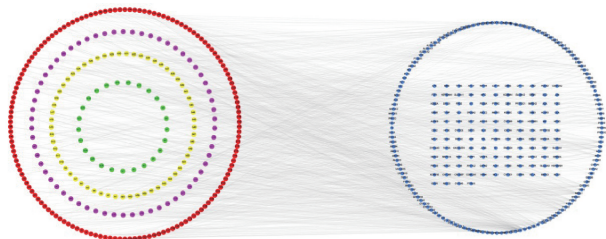
2.1 艾迪注射液活性化合物筛选 通过里宾斯基规则，筛选得到的活性化合物共 294 个，其中斑蝥 27 个（9%），黄芪 61 个（20%），刺五加 62 个（21%），人参 144 个（50%）。

2.2 艾迪注射液“化合物-靶点”网络构建 经分析，斑蝥化合物作用靶点 62 个、黄芪化合物作用靶点 133 个、刺五加成分作用靶点 153 个、人参化合物作用靶点 179 个，去除重复靶点共得到艾迪注射液相关靶点 265 个，见图 1~2。通过对比各靶点的度值（Degree）发现，碳酸酐酶 1（carbonic anhydrase 1, CA1）、碳酸酐酶 2（carbonic anhydrase 2, CA2）、肌盲样蛋白 1（muscleblind-like protein 1, MBNL1）、雄激素受体（androgen receptor, AR）、前列腺素 G/H 合酶 1（prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1）等 43 个靶点为潜在靶点（度值均>10），如表 1 所示，其中 CA1 度值最高（度值=90）。网络分析也发现，22 个化合物可能是艾迪注射液中的主要化合物（度值>10），包括斑蝥中 2 个化合物、黄芪中 4 个化合物、刺五加中 10 个化合物和人参中 6 个化合物，如表 2 所示，其中 b15（cantharidin，斑蝥素，来源于斑蝥）、c36（guaiacylglycerol-β-O-4'-coniferyl ether，来源于刺五加）度值最高（度值=14）。



注：三角形为活性化合物，圆形为靶点。

图 1 艾迪注射液各药味的“化合物-靶点”网络



注：绿、黄、紫、红分别为斑蝥、黄芪、刺五加、人参活性化合物，蓝色为靶点。

图 2 艾迪注射液的“化合物-靶点”网络

表 1 艾迪注射液活性化合物主要作用靶点（度值>10）

序号	靶点	度值	序号	靶点	度值
1	CA1	90	22	ALOXE3	19
2	CA2	87	23	FABP4	18
3	MBNL1	63	24	FABP7	18
4	AR	52	25	FABP5	18
5	PTGS1	41	26	NR1H2	17
6	CYP19A1	40	27	PPARD	15
7	PTPN2	39	28	PPARG	15
8	PTPN1	37	29	PPARA	15
9	PTGS2	36	30	MAOA	14
10	CA12	34	31	PRKCB	14
11	ALOX5	30	32	MAOB	13
12	ACHE	30	33	PRKCQ	13
13	BCHE	29	34	SLC5A3	12
14	AKR1B10	28	35	ATP1A1	12
15	ALOX15	27	36	PRKCA	12
16	CNR1	27	37	UGT2B7	12
17	HMGCR	26	38	POLB	12
18	AKR1B1	25	39	NOS3	11
19	ESR1	22	40	CYP1A2	11
20	PTAFR	20	41	MMP2	11
21	ESR2	20	42	CNR2	11

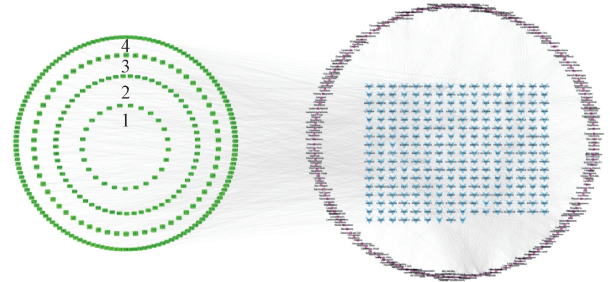
表 2 主要活性化合物（度值>10）

序号	化合物	来源	度值
c36	guaiaacylglycerol-β-O-4'-coniferyl ether	刺五加	14
b15	cantharidin	斑蝥	14
c12	balanophonin	刺五加	13
h45、r93	kaempferol	黄芪、人参	12
c27	eleutheroside A	刺五加	12
c2	2,6-dimethoxy-pbenzoquinone	刺五加	12
c1	2,6-dimethoxybenzoquinone	刺五加	12
c24	daucosterol	刺五加	12
h10	3,9-di-O-methylniissolin	黄芪	11
r68	diop	人参	11
r14	(Z,Z)-α-farnesene	人参	11
c9	acacetin(first)	刺五加	11
b4	2,6-dimethyl-5-nitro-2-hepten-4-one	斑蝥	11
c51	strumaroside	刺五加	11
r75	ginsenoside La	人参	11
r49	α-guttiferin	人参	11
h43	isorhamnetin	黄芪	11
c46	quercetin	刺五加	11
r62	darutoside	人参	11
h57	quercetin	黄芪	11
c33	geniposide	刺五加	11

2.3 艾迪注射液作用靶点-疾病种类-疾病分类网络构建与分析 将上述靶点蛋白导入 CTD 数据库中进行相关疾病的分析，查询肿瘤相关的靶点，删除重复项后，根据度值提取前 30 种肿瘤相关疾病及系统分类，如表 3 所示。再采用 Cytoscape 3.7.0 软件，构建“靶点-疾病名称-疾病分类”网络，如图 3 所示。其中，艾迪注射液抗肿瘤部位主要集中在消化系统（原发性肝癌为主，度值=129）及泌尿系统（前列腺癌为主，度值=165），此外乳腺癌度值也较高（度值=181）。

表 3 艾迪注射液潜在作用靶标疾病名称及疾病分类

名称	分类	疾病 ID	度值
乳腺癌	癌症 皮肤病	MESH:D001943	181
前列腺癌	泌尿生殖系统癌症	MESH : D011471	165
原发性肝癌	消化系统癌症	MESH:D006528	129
结直肠肿瘤	消化系统癌症	MESH:D015179	102
胃肿瘤	消化系统癌症	MESH:D013274	95
肿瘤转移	癌症 病理学(过程)	MESH:D009362	85
腺癌	癌症	MESH:D000230	80
肺肿瘤	呼吸系统癌症	MESH:D008175	77
结肠肿瘤	消化系统癌症	MESH:D003110	72
黑色素瘤	癌症	MESH:D008545	69
肿瘤侵袭	癌症 病理学(过程)	MESH:D009361	64
癌	癌症	MESH:D002277	63
乳腺肿瘤,实验	癌症	MESH:D008325	51
食道肿瘤	消化系统癌症	MESH:D004938	51
胰腺肿瘤	消化系统癌症	MESH:D010190	49
膀胱肿瘤	泌尿生殖系统癌症	MESH:D001749	48
癌,鳞状细胞	癌症	MESH:D002294	46
细胞转化,肿瘤	癌症 病理学(过程)	MESH:D002471	42
肿瘤	癌症	MESH:D009369	39
癌,肾细胞	泌尿生殖系统癌症	MESH:D002292	38
肝肿瘤,实验	消化系统癌症	MESH:D008114	37
皮肤肿瘤	癌症 皮肤病	MESH:D012878	37
子宫内膜肿瘤	泌尿生殖系统癌症	MESH:D016889	34
多卵巢巢综合征	泌尿生殖系统癌症	MESH:D011085	31
肝肿瘤	消化系统癌症	MESH:D008113	31
卵巢肿瘤	泌尿生殖系统癌症	MESH:D010051	30
癌,非小细胞肺癌	呼吸系统癌症	MESH:D002289	30
食管鳞状细胞癌	消化系统癌症	MESH:D000077277	29
肿瘤复发,局部	癌症 病理学(过程)	MESH:D009364	28
星形细胞瘤	癌症	MESH:D001254	27



注：1~4 分别为斑蝥、黄芪、刺五加、人参活性化合物；蓝色为靶点，紫色为疾病。

图 3 艾迪注射液“C-T-D”图

2.4 GO 富集分析和 KEGG 靶点通路注释分析 以筛选出的靶点为对象, 导入 DAVID6.7 (<https://david.ncicrf.gov/>) 网站进行 GO 富集分析和 KEGG 靶点通路注释分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, 作为筛选条件, 共得到 645 个生物进程及 59 条通路。提取 P 值最低的 20 条数据进行分析, 并用 Omicsshare 平台对数据进行可视化, 结果如图 4、5 所示。在生物进程中, 主要有有机物的反应 (Response to organic substance)、细胞增殖的调节 (regulation of cell proliferation)、氧化还原 (oxidation reduction) 等; 在通路富集分析中, 艾迪注射液主要通过类固醇激素生物合成 (Steroid hormone biosynthesis)、药物代谢 (Drug metabolism)、视黄醇代谢 (Retinol metabolism) 及癌症通路 (Pathways in cancer) 等途径发挥抗肿瘤作用。

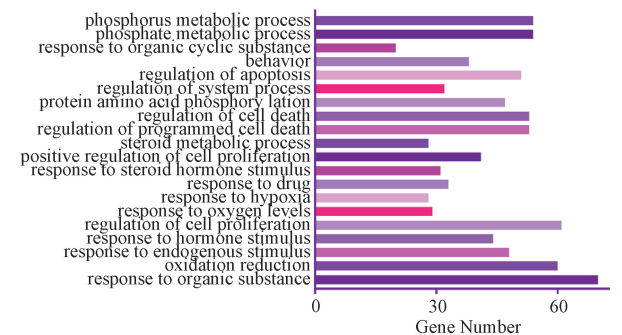


图 4 生物进程关系

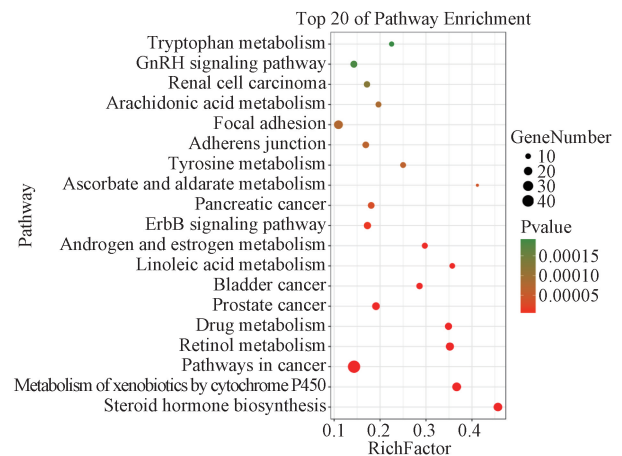


图 5 前 20 个 KEGG 通路富集气泡图

3 讨论

艾迪注射液主要由斑蝥、黄芪、刺五加、人参四味中药构成, 已有研究报道, 方中人参大补元气, 补脾益肺, 能增强免疫功能; 黄芪含有皂苷、多糖、氨基酸等抗肿瘤成分; 刺五加中的多种苷类、多糖等可增强机体免疫能力^[14]。斑蝥中主要活性化合物斑蝥素可治疗肝癌、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤^[15], 通过处方分析, 可见艾迪注射液具有直接抗癌和辅助抗癌的双重作用, 且临床也显示了较好的治疗效果。

通过构建“化合物-靶点-疾病”网络图发现, 前 30 种疾病主要分布在消化系统疾病与泌尿系统。其中消化系统

以肝癌为主, 泌尿系统以前列腺癌为主。乳腺癌度值最高, 提示艾迪注射液可能对乳腺癌效果也较好, 为其临床应用提供新的方向。通过文献分析发现艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 可显著提高原发性肝癌患者总体生存率, 改善生存质量, 减弱白细胞减少、胃肠道反应等不良反应^[16]。艾迪注射液联合周氏芪凌汤能改善去势抵抗性前列腺癌患者临床症状, 延长生存期, 还可减少并发症的发生^[17]。以上研究也证明了网络药理学定位具有一定的指导价值, 由此可知, 艾迪注射液抗肿瘤部位可能主要为肝癌、前列腺癌、乳腺癌等, 但仍需基础实验及临床病例分析进一步验证, 以期后续研究其抗肿瘤定位提供参考。

KEGG 通路分析发现, 艾迪注射液抗肿瘤作用机制主要与类固醇激素生物合成、药物代谢、视黄醇代谢、癌症通路等途径有关。其中, 类固醇激素生物合成与 AKR1C3 有关, 而 AKR1C3 与前列腺癌的发生、抗肿瘤药物耐药性、放疗敏感性等密切相关^[18]; 药物代谢易受肿瘤炎症引起 CYP 酶活性变化的影响, 影响药物代谢过程, 同时代谢可反作用于肿瘤药物^[19]; 有研究发现视黄醇代谢中的重要基因 LRAT 和 RDH12 过表达对宫颈癌细胞系的增殖、凋亡、侵袭、迁移均有抑制作用^[20]。上述途径在艾迪注射液中的报道尚不清楚, 但从网络药理学角度诠释了艾迪注射液通过以上通路协同作用发挥抗肿瘤效应, 以期机制提供新思路。

综上所述, 本研究基于网络药理学对艾迪注射液进行抗肿瘤部位定位及其分子机制研究, 在现有的化合物及其作用靶点的研究成果基础上对艾迪注射液的化合物进行潜在作用靶点预测, 具有较高的准确性, 通过“化合物-靶点”“化合物-靶点-疾病”网络构建、KEGG 通路富集分析等一系列整合网络从系统层面揭示艾迪注射液抗肿瘤多靶点、多途径的分子作用机制。然而, 目前具体的分子机制研究尚不清楚, 仍需进一步分子实验验证, 以期今后进一步抗肿瘤部位定位及其作用机制研究与应用奠定基础。

参考文献:

[1] Allemani C, Matsuda T, Carlo V D, *et al*. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.

[2] 张宝月, 郑一夫, 庞晓丛, 等. 中药抗肿瘤作用的物质基础与网络机制研究[J]. *世界中医药*, 2018, 13(8): 1997-2009.

[3] Xie G, Cui Z, Peng K, *et al*. Aidi injection, a Traditional Chinese Medicine Injection, could be used as an adjuvant drug to improve quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: a propensity score matching analysis[J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735418810799.

[4] 戚姝娅, 李国辉, 樊冬鹤, 等. 艾迪注射液临床应用的适宜性研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(6):

738-741.

[5]

王小燕, 林若飞, 宋 敏, 等. 我院 125 例艾迪注射液用药点评[J]. 中国药房, 2016, 27(27): 3794-3796.

[6]

陈 军, 武延庆, 姚 莉. 艾迪注射液对肺癌 SPC-A-1 细胞的增殖抑制作用及其机制[J]. 中成药, 2015, 37(3): 630-633.

[7]

张俊华, 张银旭, 左 腾, 等. 艾迪注射液对大肠癌细胞的生长抑制作用观察及相关机制探讨[J]. 山东医药, 2011, 51(50): 46-48.

[8]

Shi Q, Yali D, Feng J, *et al.* Anti-metastatic effects of Aidi on human esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting epithelial mesenchymal transition and angiogenesis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 131-138.

[9]

唐 斓, 曾凡波, 王 涛, 等. 艾迪注射液抑制肿瘤细胞生长及诱导肿瘤细胞凋亡的研究[J]. 中国药师, 2006, 9(3): 198-200.

[10]

邢心睿, 吕狄亚, 柴逸峰, 等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(2): 97-102.

[11]

黄 卉, 崔向微, 岳贵娟, 等. 金龙胶囊治疗脑肿瘤药理机制研究[J]. 中成药, 2013, 35(9): 1868-1874.

[12]

潘 宇, 李顺祥, 黄 丹, 等. 基于网络药理学预测肝复乐治疗肝细胞癌的抗癌化合物[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1490-1498.

[13]

Gao L, Wang K X, Zhou Y Z, *et al.* Uncovering the anticancer mechanism of Compound Kushen Injection against HCC by integrating quantitative analysis, network analysis and experimental validation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 624.

[14]

霍 丹, 张 高, 张小丽, 等. 艾迪注射液联合放疗治疗中晚期直肠癌疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(3): 185-187.

[15]

Wang G, Dong J, Deng L. Overview of cantharidin and its analogues[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(17): 2034-2044.

[16]

Dai Y, Gao S, Liu X, *et al.* Effect of Aidi Injection plus TACE on hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018(5): 1-10.

[17]

陈 磊, 曹宏文, 高人杰, 等. 周氏芪汤联合艾迪注射液治疗去势抵抗性前列腺癌的临床疗效研究[J]. 安徽医药, 2019, 23(5): 1001-1005.

[18]

方亚妮. AKR1C3 在恶性肿瘤及抗肿瘤药物中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(37): 127; 129.

[19]

Trousil S, Lee P, Edwards R J, *et al.* Altered cytochrome 2E1 and 3A P450-dependent drug metabolism in advanced ovarian cancer correlates to tumour-associated inflammation[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18): 3712-3722.

[20]

刘鹏飞, 陈纳泽, 向 阳. 视黄醇代谢相关基因 LRAT 和 RDH12 在宫颈鳞癌细胞系中的抗肿瘤作用[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(1): 9-13.